

⑤1

Int. Cl. 2:

**C 07 D 277/48**

A 61 K 31/425

①9 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**DEUTSCHES**



**PATENTAMT**

**DT 26 14 189 A 1**

①1

# **Offenlegungsschrift 26 14 189**

②1

Aktenzeichen:

P 26 14 189.9

②2

Anmeldetag:

2. 4. 76

④3

Offenlegungstag:

20. 10. 77

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

⑤4

Bezeichnung:

Therapeutisch wirksame Ureido- und Semicarbazido-Derivate des  
Tiazols und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑦1

Anmelder:

Hoechst AG, 6000 Frankfurt

⑦2

Erfinder:

Weber, Rolf-Ortwin, Dr., 6201 Naurod; Perrey, Klaus, Dr., 5300 Bonn;  
Wolf, Erhard, Dr., 6238 Hofheim; Gebert, Ulrich, Dr., 6233 Kelkheim

**DT 26 14 189 A 1**

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Therapeutisch wirksame Ureido- und Semicarbazido-Derivate des Phiazols der Formel I (siehe Formelblatt), worin

$R^1$  Wasserstoff oder ein einkerniger carbo- oder heterocyclischer Rest mit 3 bis 10 Atomen im Ringsystem und mindestens einem Schwefel- oder Stickstoffatom, vorzugsweise ein 5- oder 6-gliedriger Ring ist, der gegebenenfalls mindestens einen der Reste Halogen, wie Fluor, Chlor, oder Brom, Halogenalkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen trägt,

$R^2$  Wasserstoff oder

$R^1$  und  $R^2$  zusammen den  $-CH=CH-CH=CH-$ Rest darstellen,

$Q$  einen NH- oder NH-NH-Rest bedeutet, der gegebenenfalls durch Alkylgruppen mit 1 oder 2 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, substituiert ist,

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Aryl, insbesondere Phenyl, oder Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, das gegebenenfalls mindestens einfach mit Halogen, wie Chlor oder Brom, einem gegebenenfalls höchstens zweifach alkylierten Aminorest mit jeweils 1 bis 3 C-Atomen je Alkylrest, oder mit einem heterocyclischen Rest mit bis zu 11 C-Atomen, wie N-Benzyl-piperazino, substituiert ist, und

$f$  einen Rest  $- \overset{\overset{R^3}{|}}{CH} -$  oder eine Einfachbindung bedeutet, und

$R^5$  einen Hydroxy-, Alkoxy-Rest mit 1 bis 6 C-Atomen oder einen gegebenenfalls mit einem oder zwei Alkylresten mit jeweils 1 bis 3 C-Atomen substituierten Amin-Rest oder einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Aminrest mit einem oder 2 N-Atomen darstellt, dessen eines N-Atom gegebenenfalls mit einem Alkyl, Aryl oder Aralkyl substituiert ist und dessen weites N-Atom direkt

709842/0099

2614189

.4.

an die benachbarte CO-Gruppe gebunden ist.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Salze von Mineral- und Sulfonsäuren, und wenn in den Verbindungen der Formel I  $R^5 = OH$  ist, statt dessen auch Alkali- oder Erdsalze sind.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie 3-(4-Aryl-2-thiazolylureido)-alkansäurealkylester sind, worin der Arylrest Phenyl ist, das gegebenenfalls mit Halogen, vorzugsweise Fluor, Methoxy oder höchstens 2 Alkylresten substituiert ist, worin die Alkylenkomponente des Alkansäurerestes 3 bis 8 C-Atome und die Alkylgruppe im Alkoxyrest  $R^5$  1 bis 3 C-Atome aufweisen.

4. 3-[4-(4-Fluorphenyl)-2-thiazolylureido]-isovaleriansäuremethylester und dessen Salze (siehe Tabelle 3, Nr. 17).

5. 3-[4-(2-Methoxyphenyl)-2-thiazolylureido]-isovaleriansäuremethylester und dessen Salze (siehe Tabelle 3, Nr. 23).

⑥ Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man-bevorzugt in Gegenwart eines Lösungsmittels-unsetzt:

- a) Thiazole der allgemeinen Formel II mit Isocyanaten der allgemeinen Formel III, wobei  $R^1$  bis  $R^4$ , Y und Q die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und  $R^5$  eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 C-Atomen ist, oder
- b) eine Verbindung der Formel I, worin  $R^1$  bis  $R^4$ , Q und Y die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und  $R^5$  Alkoxy mit 1 bis 6 C-Atomen bedeutet, unter Verseifung im alkalischen Medium zu einem Produkt der Formel I, worin  $R^5$  Hydroxy bedeutet oder
- c) eine Verbindung der Formel I, worin  $R^1$  bis  $R^4$ , Q und Y die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und  $R^5$  Hydroxy ist, mit einem Amin der Formel  $HR^5$  (IV) in Gegenwart geeigneter, die Amidbildung fördernder Dehydratisierungsmittel zu einer Ver-

709842/0099

bindung der Formel I, worin <sup>3.</sup>  $R^1$  bis  $R^4$ , Q und Y die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und  $R^5$  einen gegebenenfalls substituierten Aminrest oder einen gegebenenfalls 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Aminrest bedeutet, oder

d) eine Verbindung der Formel I, in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ , Q und Y die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,  $R^3$  und/oder  $R^4$  Halogenalkyl bedeuten, mit einem Amin der Formel  $HR^5$  (IV).

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung a) in Gegenwart von tertiären Aminen erfolgt.

8. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung c) in inerten Lösungsmitteln, vorzugsweise Tetrahydrofuran, in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid erfolgt.

9. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung d) mit einem äquimolaren Überschuß des Amins  $HR^5$  (IV) erfolgt.

10. Verfahren zur Herstellung von Säureadditionssalzen von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß die nach Ansprüchen 6 bis 9 erhaltenen Verbindungen mit geeigneten Säuren zu Säureadditionsverbindungen umgesetzt werden, oder wenn in den Produkten der Formel I  $R^5$  = Hydroxy ist, diese Verbindungen statt dessen gegebenenfalls mit Alkali- oder Erdalkaliverbindungen unter Salz- bildung umgesetzt werden.

11. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gegebenenfalls zusammen mit mindestens einem festen oder flüssigen Hilfs- oder Trägerstoff und gegebenenfalls zusammen mit mindestens einem weiteren Wirkstoff in geeignete Dosierungsform bringt.

12. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch eine wirksame Dosis einer Verbindung der Formel I neben mindestens einem festen Träger- und/oder Zusatzstoff.

Dr. LG/Ka

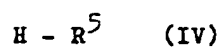
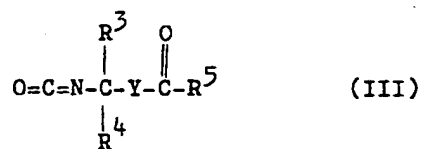
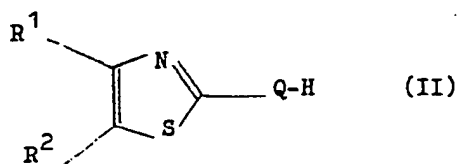
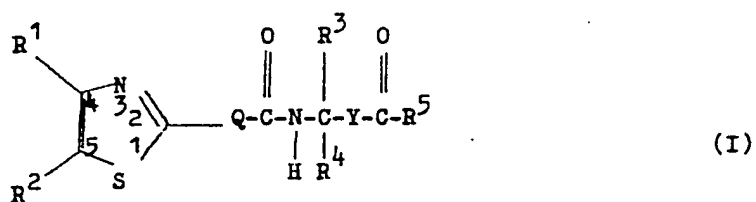
25.3.1976

709842/0099

BAD ORIGINAL

2614189

. 4.



709842/0099

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, 6230 Frankfurt/Main 60

Zustellungsadress : Hoechst Aktiengesellschaft, Werk Albert

Postfach 129 101, 6200 Wiesbaden

2614189

• 5 •

P a t e n t a n m e l d u n g

Therapeutisch wirksame Ureido- und Semicarbazido-Derivate des  
Thiazols und Verfahren zur ihrer Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft therapeutisch wirksame Ureido- und Semicarbazido-Derivate des Thiazols, vorzugsweise solche mit aromatischem oder heteroaromatischem Rest am Thiazol-Ring, wobei der zuerstgenannte gegebenenfalls auch anelliert sein kann, ihre Herstellung sowie ihre Verwendung.

Harnstoff-Abkömmlinge des Thiazols und ihre Anwendung als Chemotherapeutika sind bekannt. So wird 1-Äthyl-3-(5-nitro-2-thiazolyl)-harnstoff bei Trichomonaden-Infektionen eingesetzt. Auch in der Patentliteratur wird über substituierte Thiazolylharnstoffe und Thiazolylthioharnstoffe mit hemmendem Einfluß auf die Magensaftsekretion sowie antiinflammatorischer Wirkung berichtet.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind therapeutisch wirksame Ureido- und Semicarbazido-Derivate des Thiazols der Formel I (siehe Formelblatt), worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder ein einkerniger carbo- oder heterocyclischer Rest mit 3 bis 10 C-Atomen im Ringsystem und mindestens einem Schwefel- oder Stickstoffatom, vorzugsweise ein 5- oder 6-gliedriger Ring ist, der gegebenenfalls mindestens einen der Reste Halogen, wie Fluor, Chlor oder Brom, Halogenalkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen trägt,

R<sup>2</sup> Wasserstoff oder

/ 2

709842/0099

$R^1$  und  $R^2$  zusammen den  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ Rest darstellen,

Q einen NH- oder NH-NH-Rest bedeutet, der gegebenenfalls durch Alkylgruppen mit 1 oder 2 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, substituiert ist,

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Aryl, .B. Phenyl oder Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, das gegebenenfalls mindestens einfach mit Halogen, wie Chlor oder Brom, einem gegebenenfalls höchstens zweifach alkylierten Aminorest mit jeweils 1 bis 3 C-Atomen je Alkylrest oder mit einem heterocyclischen Rest mit bis zu 11 C-Atomen, wie N-Benzylpiperazino, substituiert ist und

Y einen Rest  $-\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{R}^4}{\text{CH}}}-$  oder eine Einfachbindung bedeutet, und

$R^5$  einen Hydroxy-, Alkoxy-Rest mit 1 bis 6 C-Atomen oder einen gegebenenfalls mit einem oder 2 Alkylresten mit jeweils 1 bis 3 C-Atomen substituierten Amin-Rest oder einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Aminrest mit einem oder 2 N-Atomen darstellt, dessen eines N-Atom gegebenenfalls mit einem Alkyl, Aryl oder Aralkyl substituiert ist und dessen zweites N-Atom direkt an die benachbarte CO-Gruppe gebunden ist.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung können auch in Form ihrer Salze mit geeigneten Mineral- und Sulfonsäuren vorliegen. Geeignete Säuren sind beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Benzoilsulfonsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und Cyclohexylsulfaminsäure.

Wenn in den Verbindungen der Formel I  $R^5$  eine Hydroxylgruppe ist, können sie statt dessen auch in Form von Alkali- oder Erdalkalisalzen vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze besitzen wertvolle therapeutische, vor allem analgetische Eigenschaften.

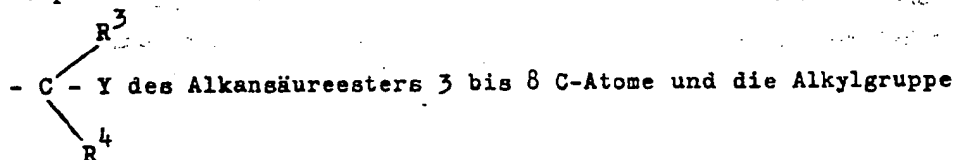
In den Verbindungen der Formel I sind geeignete Reste  $R^1$  beispielsweise Phenyl, 3,6-Dimethylphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 4-Fluorphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2,4-Diäthylphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 2-Thienyl, 2,5-Dimethylthienyl-(3), 2,5-Dichlorthienyl-(3), 2-Pyridyl, 3-Pyridyl sowie 4-Pyridyl.

Für den Fall, daß  $R^1$  und  $R^2$  zusammen den  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ Rest darstellen, sind der Benzothiazol- und 6-Methoxybenzothiazolrest bevorzugt.

Geeignete Reste  $R^3$  und  $R^4$  sind z.B. Wasserstoff, Methyl, Chlormethyl, Phenyl und N-Benzylpiperazinomethyl.

Geeignete Reste  $R^5$  sind Hydroxy, Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Butoxy, Amino, Diäthylamino, Pyrrolidino, Piperidino und N-Benzylpiperazino..

Besonders interessante Verbindungen der Formel I sind 3-(4-Aryl-2-thiazolyl-ureido)-alkansäurealkylester, worin der Arylrest  $R^1$  Phenyl ist, das gegebenenfalls mit Halogen, vorzugsweise Fluor, Methoxy oder höchstens 2 Alkylresten substituiert ist, worin die Alkylkomponente



im Alkoxyrest  $R^5$  1 bis 3 C-Atome aufweisen, beispielsweise 3-(4-Phenyl-2-thiazolylureido)-isovaleriansäuremethylester (Nr. 4, siehe Tabelle 3), 2-Methyl-3-[4-(4-fluorphenyl)-2-thiazolylureido]-buttersäuremethylester (Nr. 40, siehe Tabelle 3), 3-[4-(4-Fluorphenyl)-2-thiazolylureido]-isovaleriansäuremethylester (Nr. 17, siehe Tabelle 3), 3-Phenyl-3-[4-(4-fluorphenyl)-2-thiazolylureido]-propionsäuremethylester (Nr. 41, siehe Tabelle 3) und 2-(4-Phenyl-2-thiazolyl-



- 8 -

ureido)-isobuttersäuremethylester (Nr. 39, siehe Tabelle 3), vorzugsweise jedoch 3-[4-(2,5-Dimethylphenyl)-2-thiazolylureido]-isovaleriansäuremethylester (Nr. 14, siehe Tabelle 3) und 3-[4-(2-Methoxyphenyl)-2-thiazolylureido]-isovaleriansäuremethylester (Nr. 23, siehe Tabelle 3).

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, bei dem man - bevorzugt in Gegenwart eines Lösungsmittels - umsetzt:

- a) Thiazole der allgemeinen Formel II mit Isocyanaten der allgemeinen Formel III, wobei  $R^1$  bis  $R^4$ , Y und Q die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutung haben und  $R^5$  eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 C-Atomen ist, oder
- b) eine Verbindung der Formel I, worin  $R^1$  bis  $R^4$ , Q und Y die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und  $R^5$  Alkoxy mit 1 bis 6 C-Atomen bedeutet, unter Verseifung im alkalischen Medium zu einem Produkt der Formel I, worin  $R^5$  Hydroxy bedeutet, oder
- c) eine Verbindung der Formel I, worin  $R^1$  bis  $R^4$ , Q und Y die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und  $R^5$  Hydroxy ist, mit einem Amin der Formel  $HR^5$  (IV) in Gegenwart geeigneter die Amidbildung fördernder Dehydratisierungsmittel zu einer Verbindung der Formel (I), worin  $R^1$  bis  $R^4$ , Q und Y die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und  $R^5$  einen gegebenenfalls substituierten Aminrest oder einen gegebenenfalls 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Aminrest bedeutet, oder
- d) eine Verbindung der Formel I, in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ , Q und Y die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,  $R^3$  und/oder  $R^4$  Halogenalkyl bedeuten, mit einem Amin der Formel  $HR^5$  (IV).

Geeignete Lösungsmittel für das Verfahren a) und d) sind z.B. Xylol, Toluol, Mesitylen, Benzol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxyd, Dimethylformamid, Äthylenglykoldimethyläther. Für Verfahren c) werden inerte Lösungsmittel, insbesondere Tetrahydrofuran, eingesetzt. Nach Verfahren d) können auch Alkohole als Lösungsmittel eingesetzt werden, die möglichst mit dem Alkohol identisch sind, der mit dem  $R^5$  ist.

.9.

die Estergruppe bildet. Abweichend von den übrigen Verfahren läßt sich die Umsetzung b) bevorzugt in einem Aceton-Wasser-Gemisch in Gegenwart äquimolarer Mengen Alkalilauge bei Raumtemperatur oder wenig erhöhter Temperatur durchführen. Verfahren b) läßt sich gegebenenfalls auch in wäßrig-alkoholischer Lösung, gegebenenfalls bei etwas <sup>erhöhter</sup> Temperatur durchführen, wobei die erhöhte Temperatur maximal jeweils durch den Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittelgemischs bestimmt ist.

Zweckmäßig arbeitet man nach Verfahren a) bei der Siedetemperatur des betreffenden Lösungsmittels. Zuweilen ist es möglich, die Umsetzung schon bei Raumtemperatur durchzuführen, insbesondere bei den Verfahren b) und c), oder bei wenig erhöhter Temperatur, wie bei Verfahren d). Nach Verfahren d) kann die Reaktion z.B. bei 50 bis 150°C, vorzugsweise jedoch am Siedepunkt des Lösungsmittels, durchgeführt werden. Es ist jedoch auch möglich, Verfahren a) ohne Lösungsmittel, z.B. in der Schmelze durchzuführen.

Gegebenenfalls kann die Umsetzung nach dem Verfahren a) auch in Gegenwart von tertiären Aminen, beispielsweise Triäthylamin, Diisopropyläthylamin, Dimethylanilin, Pyridin, Picolin, erfolgen. Diese Amine können auch als Lösungsmittel dienen. Der Anteil dieser Amine kann beispielsweise auch nur 5 bis 10 Gew.-% - in Einzelfällen auch weniger -, bezogen auf die Menge der Reaktionsteilnehmer, betragen. Die tertiären Amine wirken als Reaktionsbeschleuniger und erhöhen die Ausbeute.

Bei Verfahren c) wird als Dehydratisierungsmittel, z.B. Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Cyclohexyl-3-(2-morpholinomethyl)-carbodiimid, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-äthylcarbodiimid-hydrochlorid, Di-p-tolyl-carbodiimid oder Diisopropylcarbodiimid, vorzugsweise in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel, verwendet.

Als Säureakzeptoren bei Verfahren d) dienen entweder die Endprodukte selbst oder Alkali-, Erdalkalicarbonate, organische Basen, wie Tri-

709842/0099

1/6

Äthylamin, Picolin, Pyridin oder aber ein äquimolarer Überschuß des als Reaktionspartner eingesetzten Amins  $\text{HR}^5$  (IV).

Bei dem Verfahren b) fallen die Produkte zum Beispiel als Alkalisalze an. Falls es erwünscht ist, die Grundverbindung wieder aus den Salzen freizusetzen, kann dies auf übliche Weise geschehen, z.B. mit äquimolaren Mengen der obigen Mineral- oder Sulfonsäuren.

Im allgemeinen werden bei dem erfindungsgemäßen Verfahren die Reaktionspartner in stöchiometrischen Mengen zur Umsetzung gebracht. Der Verlauf der Umsetzung läßt sich z.B. dünnenschichtchromatographisch verfolgen. In der Regel ist sie spätestens nach etwa einer Stunde beendet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen insbesondere eine analgetische, antiphlogistische und antipyretische Wirkung, wobei die analgetische Aktivität im Vordergrund steht. Sie besitzen eine erheblich geringere Toxizität als die Vergleichssubstanz Aminophenazon, und sind frei von zentralen, vegetativen und kardiovaskulären Nebenwirkungen. Die analgetische Wirkung der beanspruchten Verbindungen ließ sich unter Verwendung von Aminophenazon als Vergleichssubstanz in verschiedenen Versuchsanordnungen nachweisen. Dabei erwiesen sie sich hinsichtlich ihrer Wirkungsstärke dem Standardpräparat gleich oder sogar überlegen. Außerdem ist ihre Verträglichkeit wesentlich besser als die der Vergleichssubstanz. Hieraus ergibt sich die deutliche Überlegenheit der erfindungsgemäßen Substanzen.

#### Pharmakologische Prüfung

Es wurden folgende Prüfungen durchgeführt.

a) Druckschmerztest an der Ratte nach Randall und Selitto (Arch. int. Pharmacodyn. 111, 409 (1957)). Als  $\text{ED}_{50}$  wird die Dosis bezeichnet, die bei den behandelten Tieren 60 min post appl. die Reizschwelle um 50% erhöht.

11.

b) Brennstrahlversuch an der Ratte nach Wolff, Hardy und Goodell (J. clin. Invest. 19, 659 (1940)). Die Reaktionszeit unbehandelter Tiere liegt zwischen 4 und 6 sec. Als  $ED_{50}$  gilt diejenige Dosis, die bei den behandelten Tieren 60 min post appl. die Reaktionszeit um durchschnittlich 50% verlängert.

c) Hot-plate-Test an der Maus nach Chen und Beckman (Science 113, 631 (1951)). Die Reaktionszeit unbehandelter Tiere beträgt 6 bis 8 sec. Unter der  $ED_{50}$  versteht man die Dosis, bei der die behandelten Tiere 15 bis 60 min post appl. eine Reaktionszeitverlängerung von durchschnittlich 50% zeigen.

d) Toxizität an der Maus nach Litchfield und Wilcoxon (J. Pharmacol. exp. Ther. 96, (1949) 99).

Die Prüfergebnisse sind aus Tabelle 1 und 2 ersichtlich.

- 8 -

2614189

• 12 •

Tabelle 1: Analgetische Wirkung in verschiedenen Tests

Test	Verbindung Nr.	ED <sub>50</sub> in mg/kg per os	n
a	4	69	24
	14	80	24
	17	52	24
	23	73	24
	39	49	24
	40	61	24
	41	38	24
	Aminophenazon (Vergleich)	48	24
b	17	65	30
	23	92	30
	41	104	30
	Aminophenazon (Vergleich)	210	30
c	17	77	30
	23	110	30
	39	129	30
	40	106	30
	Aminophenazon (Vergleich)	126	30

/ 9

709842/0099

Tabelle 2: Akute Toxizität an der Maus

Verbindung aus Beispiel	LD <sub>50</sub> in mg/kg i.p.	n
4	750 - 1000	12
14	> 1000	6
17	> 1000	6
23	> 1000	
	> 1000 per os	10
39	400 - 800	9
40	400 - 800	9
41	400 - 800	9
Aminophenazon (Vergleich)	298 <sup>1)</sup>	40

<sup>1)</sup> Berechnung nach Litchfield und Wilcoxon, J. Pharmacol. exp. Ther.  
96, 99 (1949)

/ 10

709842/0099

Aufgrund der Indikation bekannter Substanzen ähnlicher Struktur war nicht zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen analgetisch wirken. Außerdem war es überraschend, daß die erfindungsgemäßen Substanzen im Vergleich mit Aminophenazon eine mindestens gleich gute analgetische Wirkung bei niedrigerer Toxizität zeigen und daß neben dieser günstigen Wirkung keine zentralen, vegetativen und kardiovaskulären Nebenwirkungen auftreten.

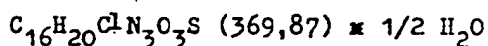
Die Stabilität der erfindungsgemäßen kristallinen Verbindungen erlaubt die Herstellung von Arzneimittelzubereitungen für orale, parenterale und rectale Verabreichung. Die Herstellung dieser Zubereitungen kann nach der üblichen Praxis unter Zumischen passender und verträglicher Hilfsstoffe, wie Stärke, Milchsucker, Zellosederivate, Stearinsäure oder ihre Salze, Lösungsmittel, Lösungsvermittler, Zäpfchenmasse, Trägerstoffen, wie Chloriden, Phosphaten und Carbonaten, Natriumcarbonat, erfolgen, und zwar in an sich bekannter Weise zu Pulvern, Tabletten, Dragees, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Pasten oder Suspensionen.

#### Beispiele

1) 3-(4-Phenyl-2-thiazol<sup>yl</sup>ureido)-isovaleriansäuremethylester-hydrochlorid (Nr. 4, siehe Tabelle 3).

17,6 g 2-Amino-4-phenylthiazol werden in 30 ml Pyridin gelöst und mit 15,7 g 3-Isocyanato-isovaleriansäuremethylester versetzt. Nach gutem

Durchmischen erhitzt man das Gemisch zum Sieden und kühlt es dann sofort in Eiswasser auf 20°C ab. Man dampft im Wasserstrahl-Vakuum ein, reibt das verbleibende Öl mit Wasser an und schüttelt mit Äther aus. Die ätherische Lösung wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und nach dem Filtrieren mit ätherischer Salzsäure angesäuert. Das Festprodukt wird isoliert und aus Methanol umkristallisiert. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man 17,0 g <sup>End-</sup>Produkt (46% der Theorie). Durch Aufarbeiten der Mutterlauge kann noch weitere Substanz isoliert werden.

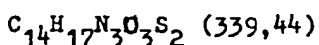


Analyse: ber.: C 50,72 H 5,58 Cl 9,36 N 11,09

gef.: C 50,97 H 5,58 Cl 9,64 N 11,04

2) 3-[4-(2-Thienyl)-2-thiazolylureido]-isovaleriansäuremethylester (Nr. 9, siehe Tabelle 3).

18,0 g 2-Amino-4-(2-thienyl)-thiazol werden in 70 ml Dioxan gelöst und mit 15,5 g 3-Isocyanato-isovaleriansäuremethylester versetzt. Nach gutem Umschütteln wird 45 min. am Rückfluß erhitzt. Man dampft im Wasserstrahl-Vakuum ein und digeriert den öligen Rückstand mit Petroläther. Anschließend nimmt man das Öl in Äther auf. Nach dem Anreiben mit einem Glasstab erhält man 16,2 g Produkt (48,2% d. Th.). Aus der Mutterlauge läßt sich noch weiteres Produkt isolieren.



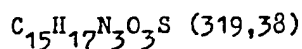
Analyse: ber.: C 49,54 H 5,05 N 12,38 S 18,89

gef.: C 49,73 H 5,00 N 12,25 S 18,90

3) 3-(4-Phenyl-2-thiazolylureido)-isovaleriansäure (Nr. 8, siehe Tabelle 3).



62,3 g 3-(4-Phenyl-2-thiazolyl-ureido)-isovaleriansäuremethylester (siehe Beispiel 1) werden in 1870 ml Azeton gelöst und unter starkem Rühren mit 187,0 ml 1n-Natronlauge versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, im Wasserstrahl-Vakuum bei maximal 30°C eingeeengt und mit 300 ml Wasser versetzt. Nach Zusatz von 187 ml 1 n-Salzsäure fällt ein zähes Öl aus, das in Methylenchlorid aufgenommen wird. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird die Methylenchlorid-Phase eingeeengt. Man erhält einen kristallinen Rückstand, der aus Äthanol umkristallisiert wird. Ausbeute: 34,2 g (57% d. Th.). Aus der Mutterlauge kann noch weiteres Produkt isoliert werden.

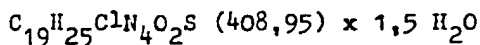


Analyse: ber.: C 56,41 H 5,37 N 13,16 S 10,04

gef.: C 56,18 H 5,23 N 13,00 S 10,10

4) 3-(4-Phenyl-2-thiazolylureido)-isovaleriansäure-pyrrolidid-hydrochlorid (Nr. 26, siehe Tabelle 3).

12,8 g 3-(4-Phenyl-2-thiazolyl-ureido)-isovaleriansäure (siehe Beispiel 3) werden in 70 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 2,9 g Pyrrolidin versetzt. Nach Umschütteln entsteht eine klare Lösung, der 8,3 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt werden. Nach erneutem Umschütteln läßt man das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehen und trennt dann den inzwischen ausgefallenen Niederschlag von N,N'-Dicyclohexylharnstoff ab. Die Lösung wird im Wasserstrahl-Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Äthanol aufgenommen und mit alkoholischer Salzsäure angesäuert. Nach Zusatz von Äther wird der Niederschlag gefällt, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Die Substanz kristallisiert mit 1,5 Mol Kristallwasser.



Analyse: ber.: C 52,35 H 6,47 Cl 8,13 N 12,85 S 7,35

gef.: C 52,03 H 6,57 Cl 8,05 N 12,31 S 7,48

5) 1-(N-Benzylpiperazino)-2-methoxycarbonylmethyl-2-(4-phenyl-2-thiazolylureido)-propan-trihydrochlorid (Nr. 5, siehe Tabelle 3).

16,3 g 1-Chlor-2-methoxycarbonylmethyl-2-(4-phenyl-2-thiazolylureido)-propan werden in 1000 ml Xylol gelöst und mit 21,3 g N-Benzylpiperazin versetzt. Man erhitzt so lange am Rückfluß, bis die dünn-schichtchromatographische Untersuchung einer Probe das Ende der Reaktion anzeigt. Nun wird der Säureakzeptor abgetrennt und die Lösung eingeengt. Nach dem Aufnehmen in Äthanol wird mit alkoholischer Salzsäure stark angesäuert, das langsam ausfallende Trihydrochlorid abgesaugt und zweimal aus Methanol umkristallisiert.

$C_{27}H_{36}Cl_3N_5O_3S$  (617,04)

Analyse: ber.: C 52,56 H 5,88 N 11,35

gef.: C 52,58 H 5,77 N 11,62

6) 3-(Benzthiazol-2-yl-amino-carbamoyl-amino)-isovaleriansäuremethylesterhydrochlorid (= Nr. 29, siehe Tabelle 3).

16,5 g 2-Hydrazinobenzthiazol werden in der Wärme in etwa 200 ml Dioxan gelöst. Anschließend fügt man eine Lösung von 15,7 g  $\beta$ -Isocyanatoisovaleriansäuremethylester in 50 ml Dioxan hinzu und kocht 20 Min. am Rückfluß. Man dampft ein, kristallisiert den Rückstand aus Äthanol, nimmt das Produkt in Methylenchlorid auf, behandelt die Lösung mit ätherischer Salzsäure und wäscht die ausgefallenen Kristalle mit Diäthyläther nach. Das Produkt wird aus Methanol mit Diäthyläther ausgefällt.

7) 1-(4-Phenylthiazol-2-yl-methylamino)-isovaleriansäure (= Nr. 28, siehe Tabelle 3)

19 g 2-Methylamino-4-phenylthiazol und 16,5 g  $\beta$ -Isocyanatoisovaleriansäuremethylester werden auf dem Wasserbad erhitzt, bis eine homogene Schmelze entstanden ist. Man hält den Ansatz unter

Häufigem Umrühren etwa 45 Minuten auf dem siedenden Wasserbad, löst das Produkt anschließend in Diäthyläther, filtriert von den angefallenen Trüfungen ab und fügt ätherische Salzsäure hinzu. Das Chlorhydrat fällt als schmieriges Produkt aus und kristallisiert nach einiger Zeit beim Reiben mit dem Glasstab. Es wird aus Methylenchlorid und Diisopropyläther umkristallisiert.

Von diesem Produkt suspendiert man 1,3 g in 75 ml Aceton, fügt 3,2 ml 1 n-Natronlauge und weitere 75 ml Aceton hinzu und rührt 12 Stunden. Anschließend wird abfiltriert. Das Filtrat wird eingedunstet, der Rückstand im Wasser gelöst und anschließend mit 3,2 g 1 n-Salzsäure versetzt. Es fällt ein weißer Niederschlag aus, der aus Methanol/Wasser umkristallisiert wird. Ausbeute: 0,57 g (69,4 % Th.).

In der folgenden Tabelle 3 sind die Formeln der erfindungsgemäßen Verbindungen, ihre Schmelzpunkte und dünnschichtchromatographisch ermittelten  $R_F$ -Werte in drei verschiedenen Fließmitteln wiedergegeben. Darüberhinaus wurde die Zusammensetzung und Struktur dieser Verbindungen durch Elementaranalyse, sowie UV-, IR- und Kernresonanzspektrographie belegt.

Dünnschichtchromatographie der in der Tabelle 3 angeführten Substanzen

Sorptionsmittel: Kieselgel F<sub>254</sub> (Fertigplatten der Firma Merck AG, Darmstadt)

Platte: 5 x 20 cm

Fließmittel: I Chloroform-Methanol-konz. Ammoniak (Volumenverhältnis 85 + 14 + 1) (Kammersättigung)  
 II Chloroform-Methanol-85 %ige Ameisensäure (Volumenverhältnis 85 + 10 + 5) (Kammersättigung)  
 III Chloroform-Methanol (Volumenverhältnis 90 + 10) (Kammersättigung)

Laufstrecke: 10 cm

709842/0099

/15

BAD ORIGINAL

Tabelle 3

2614189

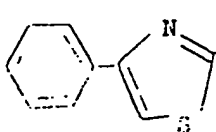
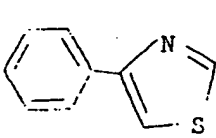
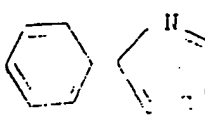
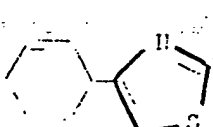
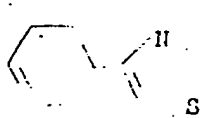
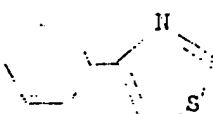
Nr.

Formel

Schmp. Rf<sub>I</sub>

Rf<sub>II</sub> Rf<sub>III</sub>

Herstellg  
gemäß Bei  
spiel

1	 $\begin{array}{c} \text{O} \qquad \qquad \text{O} \\ \parallel \qquad \qquad \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{C}-\text{C}_4\text{H}_9 \\   \qquad   \\ \text{H} \qquad \text{H} \end{array}$	121°	0,93	0,77	0,85	2
2	 $\begin{array}{c} \text{C} \qquad \text{CH}_3 \qquad \text{C} \\ \parallel \qquad \parallel \qquad \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\   \qquad   \qquad   \\ \text{H} \qquad \text{H} \qquad \text{CH}_2 \\ \text{Cl} \end{array}$ <p>. HCl</p>	175°	0,...	0,30	0,85	2
-	 $\begin{array}{c} \text{C} \qquad \qquad \text{O} \\ \parallel \qquad \qquad \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3 \\   \qquad   \qquad   \\ \text{H} \qquad \text{H} \qquad \text{CH}_3 \end{array}$ <p>. HCl</p>	115°	0,89	0,89	0,84	1, 2
4	 $\begin{array}{c} \text{C} \qquad \text{CH}_3 \qquad \text{C} \\ \parallel \qquad \parallel \qquad \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\   \qquad   \qquad   \\ \text{H} \qquad \text{H} \qquad \text{CH}_3 \end{array}$ <p>. HCl</p>	165°	0,95	0,75	0,88	1, 2
5	 $\begin{array}{c} \text{C} \qquad \qquad \text{C} \\ \parallel \qquad \qquad \parallel \\ \text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\   \qquad   \qquad   \\ \text{H} \qquad \text{H} \end{array}$ <p> <math>\text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_2-\text{N} \quad \text{H}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{H}_5</math> </p> <p>. 3 HCl</p>	243°	0,25	0,40	0,50	
6	 $\begin{array}{c} \text{O} \qquad \qquad \text{O} \\ \parallel \qquad \qquad \parallel \\ \text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{C}-\text{C}_4\text{H}_9 \\   \qquad   \\ \text{H} \qquad \text{H} \qquad \text{CH}_3 \end{array}$	121°	0,93	0,77	0,85	2

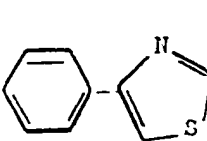
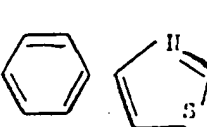
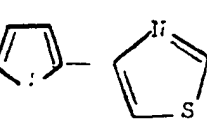
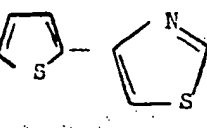
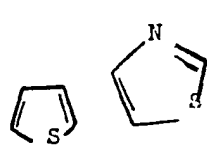
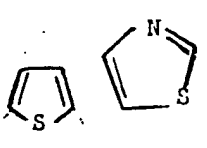
709842/0099

/16

BAD ORIGINAL

Nr. Formel 20- Schmp. Rf<sub>I</sub> Rf<sub>II</sub> Rf<sub>III</sub> Herstellung  
gemäß Beispiel

2614189

- 7  187° 0,87 0,74 0,70 2
- 8  194° 0,05 0,27 0,47 3
- 9  150° 0,94 0,82 0,90 1, 2
- 10  200° 0,04 0,52 0,37 3
- 11  144° 0,96 0,80 0,90 2
- 12  > 300° 0,95 0,74 0,92 2
- H<sub>3</sub>C CH<sub>3</sub> . HCl

709842/0099

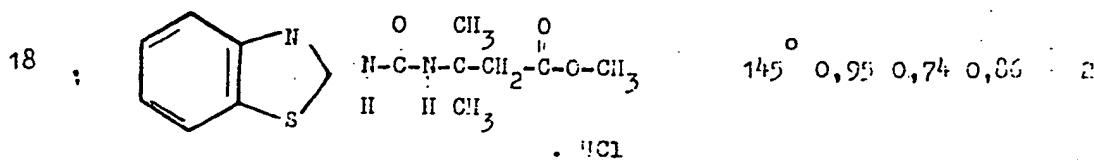
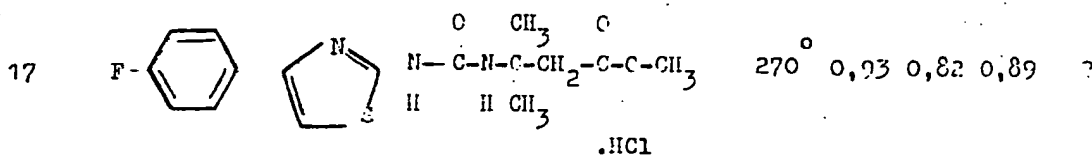
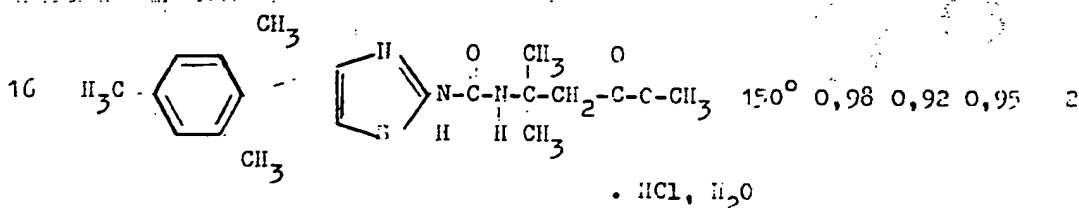
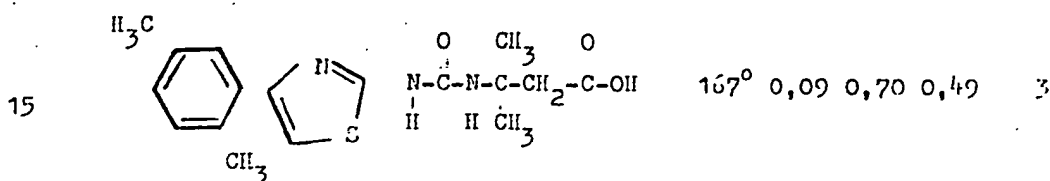
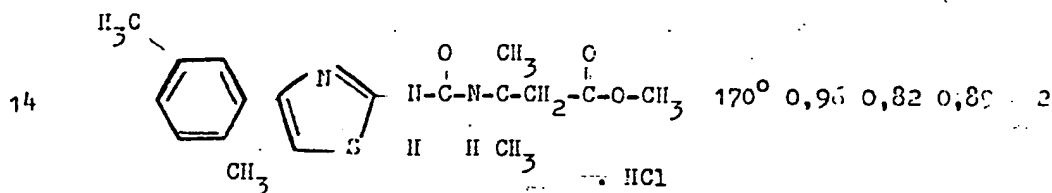
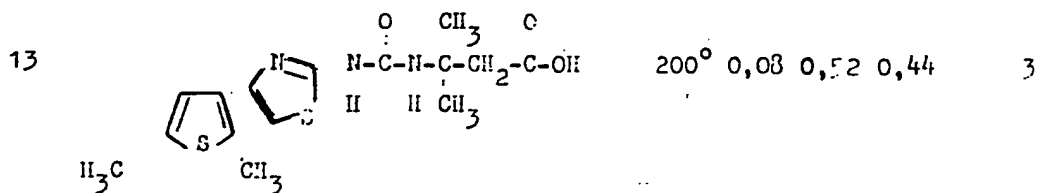
/17

2614189

- 14 -  
21.

Nr.

Formel

Schmp. Pf. I Pf. II Pf. III Herstellung  
gemäß Bei-  
spiel

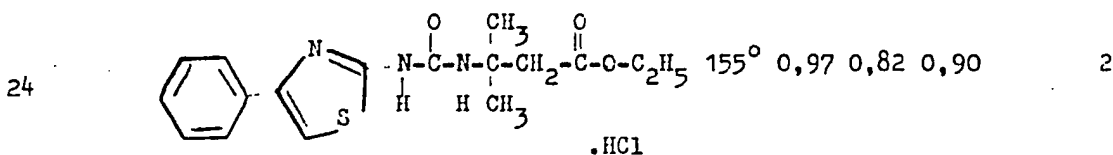
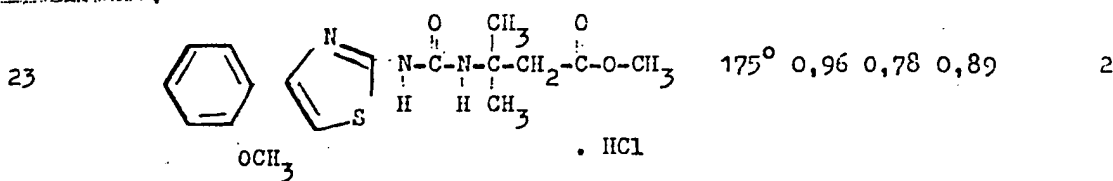
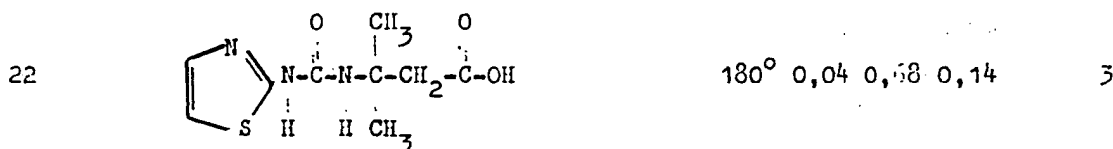
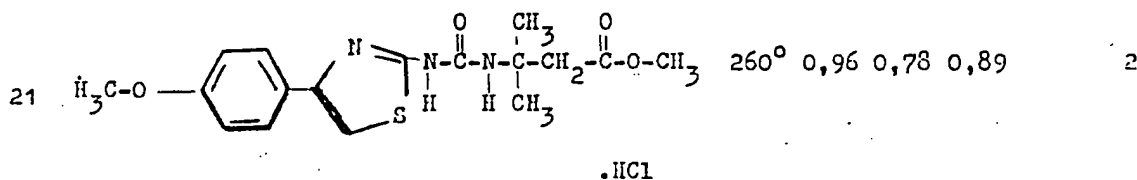
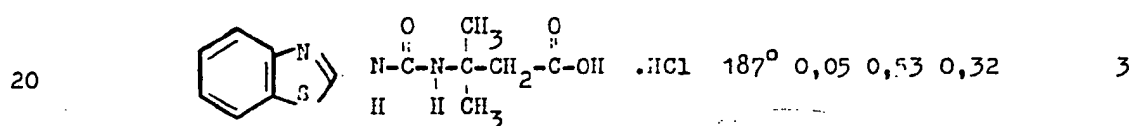
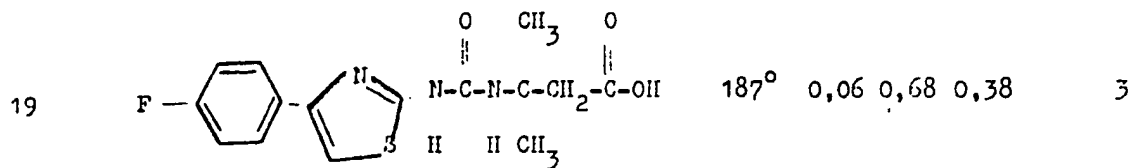
709842/0099

2614189

- 18 -  
22.

Nr.

Formel

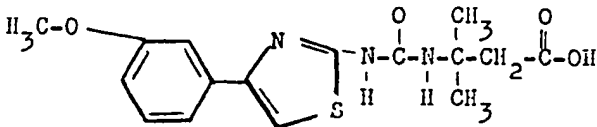
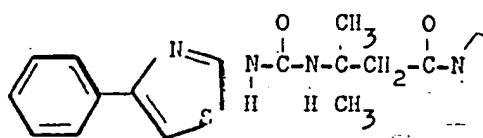
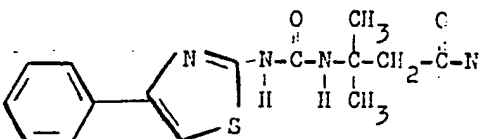
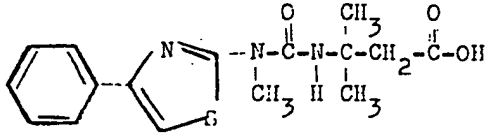
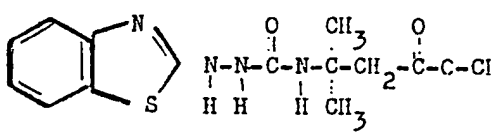
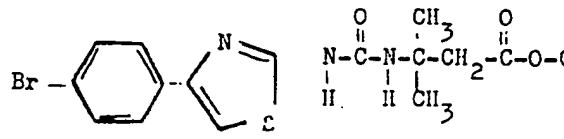
Schmp. Rf<sub>I</sub> Rf<sub>II</sub> Rf<sub>III</sub> Herstellung  
gemäß Bei-  
spiel

709842/0099

/19

2614189

-23-

Nr.	Formel	Schmp.	Rf <sub>I</sub>	Rf <sub>II</sub>	Rf <sub>III</sub>	Herstellung gemäß Bei- spiel
25		181°	0,07	0,76	0,58	3
26	 .HCl, 2 H <sub>2</sub> O	165°	0,92	0,65	0,82	4
27	 .2HCl, 4 H <sub>2</sub> O	175°	0,95	0,38	0,75	4
28		155°	0,15	0,66	0,64	7
29	 .HCl	141°	0,99	0,93	0,24	6
30	 . HCl	167°	0,97	0,75	0,85	2

709842/0099

/20



- 20 -

2614189

- 24 -

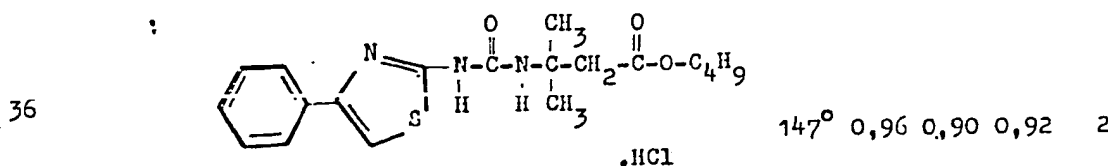
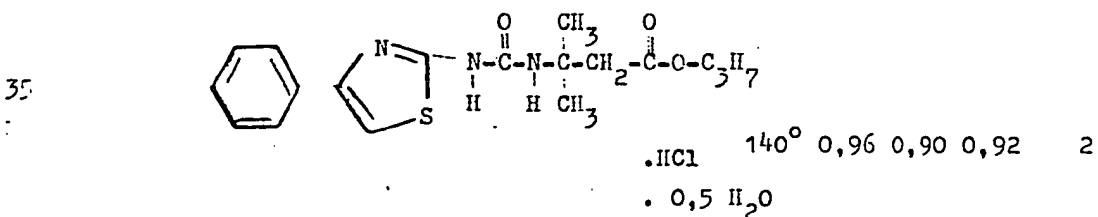
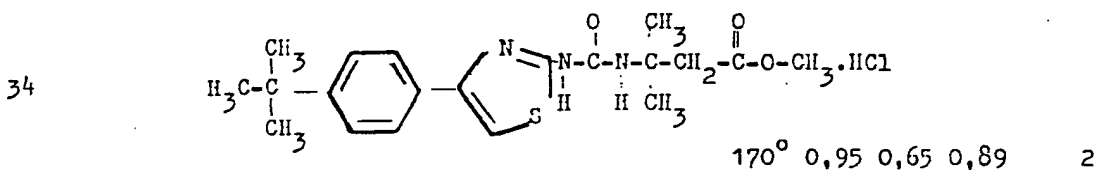
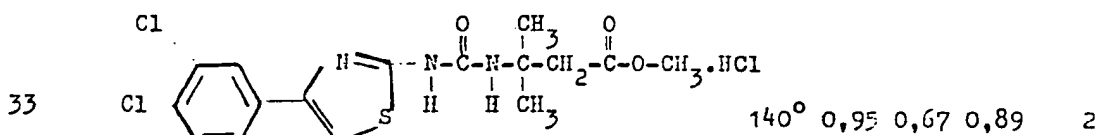
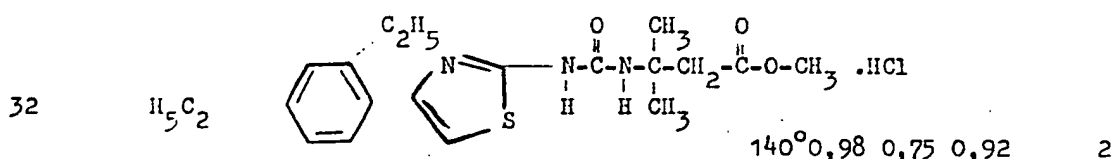
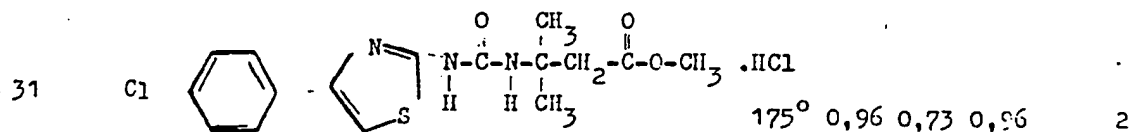
Herstellg:  
gemäß Bei-  
spiel

Nr.

Formel

Schmp. Rf<sub>I</sub> Rf<sub>II</sub> Rf<sub>III</sub>

Herstellg:  
gemäß Bei-  
spiel



709842/0099

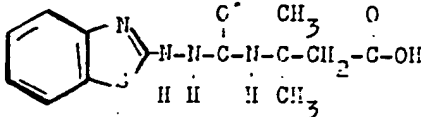
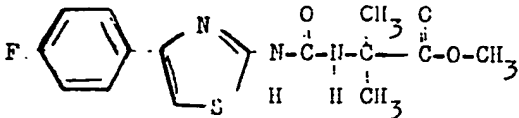
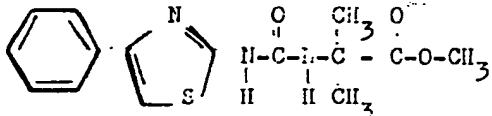
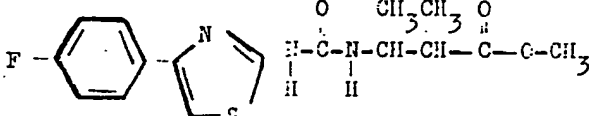
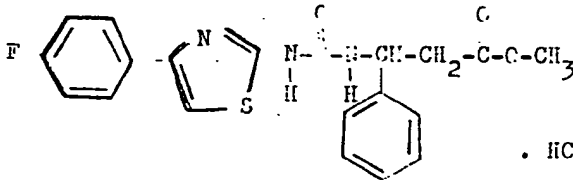
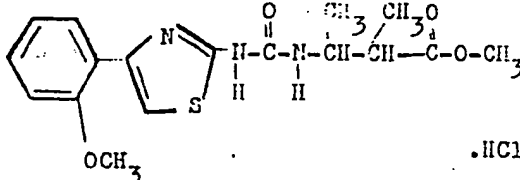
2614189

Herstellung  
gemäß Bei-  
spiel

Nr.

Formel

Schmp. Rf<sub>I</sub> Rf<sub>II</sub> Rf<sub>III</sub>

37		170°	0,07	0,51	0,28	3
38		181°	0,78	0,63	0,71	1, 2
	. HCl					
39		180°	0,9	0,82	0,87	2
	. HCl					
40		160°	0,92	0,78	0,79	2
	. HCl					
41		176°	0,96	0,86	0,86	2
	. HCl					
42		151°	0,92	0,75	0,81	2
	. HCl, H <sub>2</sub> O					

709842/0099

/22

- 22 -

Nr.

Formel

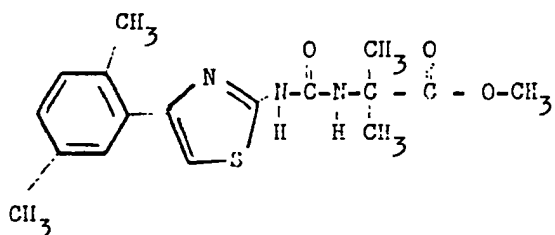
. 26 .

2614189

Herstellg  
gemäß Bei-  
spiel

Schmp. Rf<sub>I</sub> Rf<sub>II</sub> Rf<sub>III</sub>

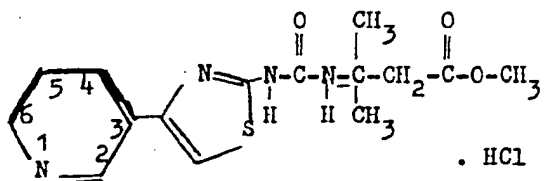
43



175° 0,91 0,68 0,78

2

44



297°

0,85 0,5 0,64

2

- 305

. HCl

/23

709842/0099

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**